UNIVERSITE D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1949-50 - N° 23

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU COMPORTEMENT DES TUBERCULEUX PULMONAIRES TRAITÉS AU B. C. G. PAR SCARIFICATIONS CUTANÉES

Travail de la Chaire de Phtisiologie de la Faculté de Médecine d'Alger
Professeur A. LÉVI-VALENSI

THÈSE
DE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 6 juillet 1950

par

Jean MIGUÉRÈS

Interne des Hôpitaux,

Né le 26 octobre 1921, à Saint-Eugène (Alger)

JURY

M. SARROUY, professeur de Clinique médicale et d'Hygiène infantile, *Président.*
M. LACROIX, professeur d'Hygiène, d'Hydrologie et de Climatologie.
M. LEVI-VALENSI, professeur de Phtisiologie..... } *Juges.*
M. COMBE, agrégé de Pédiatrie.....

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1949-50 - N° 23

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU COMPORTEMENT DES TUBERCULEUX PULMONAIRES TRAITÉS AU B. C. G. PAR SCARIFICATIONS CUTANÉES

Travail de la Chaire de Phtisiologie de la Faculté de Médecine d'Alger
Professeur A. LÉVI-VALENSI

THÈSE
DE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 6 juillet 1950

par

Jean MIGUÉRÈS

Interne des Hôpitaux,
Né le 26 octobre 1921, à Saint-Eugène (Alger)

JURY

M. SARROUY, professeur de Clinique médicale et d'Hygiène infantile, *Président.*
M. LACROIX, professeur d'Hygiène, d'Hydrologie et de Climatologie.
M. LEVI-VALENSI, professeur de Phtisiologie..... } *Juges.*
M. COMBE, agrégé de Pédiatrie.....

UNIVERSITE D'ALGER
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen	MM. SARROUY ✲ M.M.A.
Doyens honoraires	LEBLANC ✲ I.
	MUSSO ✲ I.
	LAFFONT O. ✲ I. O.S.
	LEBON C. ✲ I.
	GILLOT I.
Assesseur	GIBERTON I.

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. AUBRY O. ✲ I.
Clinique des maladies infectieuses	BENHAMOU C. ✲ I.
Histologie et embryologie	KEHL A.
Chimie biologique et médicale	GIBERTON I.
Matière médicale	FOURMENT ✲ I. M.A.
Clinique obstétricale et gynécologique	LAFFONT O. ✲ I. O.S.
Clinique thérapeutique médicale	LEBON C. ✲ I.
Physiologie	MALMEJAC ✲ I.
Anat. patho. et oncolo. hum. et comp.	MONTPELLIER ✲ I.
Physique médicale	PORTES O. ✲ I.
Clinique de dermato-syphiligraphie	HADIDA
Anatomie	DE RIBET ✲ I.
Clinique médicale et hygiène infantile	SARROUY ✲ M.M.A.
Clinique ophtal. et ophtal. intertrop.	TOULANT O. ✲ I.
Chimie générale pharm. et toxicologie	WUNSCHENDORFF I.
Clinique chirurgicale	COSTANTINI O. ✲ I.
Pathologie chirurgicale	DUBOUCHER I.
Hygiène, hydrologie et climatologie	LACROIX O. I.
Pathologie générale et médicale	RAYNAUD R.
Clinique chirurg. infantile et orthop.	LOMBARD ✲ I.
Pharmacie	MONNET O.
Clinique de neuro-psychiatrie	MANCEAUX ✲
Parasitologie et zoologie médicale	MANDOUL
Médecine légale et médecine de travail	THIODET ✲ A.
Bactériologie	FABIANI A.
Clinique urologique	SABADINI I.
Botanique	ROQUES I.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	N...
Phtisiologie	LEVI-VALENSI ✲
Thérapeutique chirurgicale	CURTILLET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENOIT	MM. ABOULKER ✲ I.
CABANES	MUSSO ✲ I.
COURRIER ✲ I.	POROT I.
GILLOT I.	RAYNAUD M. ✲ I.
LEBLANC ✲ I.	WEBER I.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PROFESSEUR SANS CHAIRE

Agrégé pérennisé (obstétrique)	M. HOUEL ✲ I.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Physiologie	MM. CHARDON
Physique médicale	CHECHAN I.
Pharmacie	COLLET
Chimie médicale	GRANGAUD A.

AGREGES

Accouchement	MM. JAHIER A.
Médecine	BOULARD
	FABREGOULE
Pédiatrie	COMBE
Chirurgie	GOINARD
	LIARAS
	VERGOZ
Anatomie	BOURGEON
Histologie	N...
Anatomie pathologique	LAFFARGUE
Médecine légale	MICHAUX
Histoire naturelle pharmaceutique	N...
Oto-rhino-laryngologie	GIRAUD

AGREGE LIBRE

Physiologie	M. BATTEZ

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542710_0071

A MA MERE

A MES FRERES

A MES SŒURS

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SARROUY

Professeur de Clinique Médicale et d'Hygiène Infantile

Doyen de la Faculté

La bienveillante sympathie qu'il nous a toujours témoignée durant les stages accomplis dans son service et les marques d'intérêt qu'il nous a prodiguées nous ont extrêmement touché. Qu'il veuille bien trouver ici l'hommage de notre déférente reconnaissance et l'assurance de notre entier dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LACROIX

Professeur d'Hygiène, d'Hydrologie et de Climatologie

Hommage de respectueuse reconnaissance pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'être de nos juges.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEVI-VALENSI

Professeur de Phtisiologie

En témoignage de profonde gratitude pour l'intérêt qu'il n'a cessé de nous porter, et de vive admiration.

Nous n'oublierons jamais les précieux conseils qu'il nous a prodigués avec tant de bienveillance dans l'élaboration de ce travail comme en toutes circonstances.

A MONSIEUR LE DOCTEUR COMBE

Agrégé de Pédiatrie

Nous lui sommes vivement reconnaissant de son accueil toujours bienveillant et de l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'être membre de notre jury.

A MES MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX

A MON COUSIN LE DOCTEUR PAUL MIGUERES

A MES CONFERENCIERS D'INTERNAT
ET D'EXTERNAT

A MES AMIS

Je dédie cette thèse.

PRÉAMBULE - HISTORIQUE

PREAMBULE

La littérature médicale de ces 25 dernières années rapporte un certain nombre d'essais de vaccination au B.C.G. au cours de la tuberculose pulmonaire avérée. A une époque où les thérapeutiques successivement prônées contre ce fléau étaient vouées à de décevants échecs, beaucoup de ces tentatives avaient en vue d'apprécier les vertus curatives éventuelles du bacille bilié de Calmette. D'autres avaient pour objectif plus limité d'étudier le comportement vis-à-vis du B.C.G. des sujets hébergeant le bacille de Koch.

Il est certain que l'avènement d'antibiotiques spécifiques puissants a déplacé l'intérêt du problème ; l'expérience n'avait d'ailleurs pas tardé à faire justice de la vaccination au B.C.G. en tant que thérapeutique antituberculeuse. Par contre, il demeure plus que jamais indispensable de se faire une opinion sur le second point, à savoir, l'incidence du B.C.G. sur des lésions tuberculeuses préexistantes, la vaccination de masse, sans contrôle tuberculinique préalable, apparaissant comme son corollaire capital en cas d'innocuité confirmée. Certains facteurs démographiques peuvent suggérer en effet dans notre pays de déroger à cette obligation que constitue l'exploration préalable méthodique de l'allergie cutanée tuberculinique en matière de vaccination préventive.

Qu'on nous permette de nous expliquer et d'ouvrir ici une parenthèse pour évoquer un problème d'une brûlante actualité sur le plan régional : l'on sait avec quelle insistance la majorité des phtisiologues ont recommandé de s'assurer de la non-réactivité dermique à la tuberculine avant d'envisager toute vaccination

préventive ; cette parole d'un des membres de la Section Française au I[er] Congrès International du B.C.G. est à cet égard significative : « *Autant il est indiqué de faire le B.C.G. à un sujet non réagissant aux épreuves tuberculiniques, autant il est indiqué de s'abstenir en présence de tout sujet ayant une épreuve tuberculinique soit positive, soit douteuse* ». Pour être moins formel dans ses conclusions, le Comité d'Experts de la Tuberculose à l'Organisation Mondiale de la Santé n'en recommande pas moins pour le moment, « *que la vaccination au B.C.G. en tant que méthode prophylactique courante soit précédée d'une réaction à la tuberculine* ».

Ce principe du contrôle préalable des tuberculino-réactions est respecté scrupuleusement dans la campagne de vaccination préventive entreprise en Algérie depuis octobre 1949 par le Fonds International de Secours à l'Enfance, à l'instigation de l'O.M.S., campagne qui doit se dérouler pendant deux ans selon la même technique. Mais, avons-nous le droit d'envisager dans un avenir plus ou moins lointain, pour les populations rurales nomades, comme le préconisent le professeur Sergent de l'Institut Pasteur d'Alger et quelques autres auteurs une vaccination sans contrôle tuberculinique ? Qu'adviendra-t-il si, pour éviter cette sujetion des tuberculino-réactions évidemment gênante en matière de prophylaxie de masse où elle entraîne un déchet certain, nous inoculons du B.C.G. à des allergiques simples, voire à des tuberculeux latents qui ne manqueraient pas de se glisser parmi les candidats à la vaccination une évolution dangereuse de lésions en sommeil ne serait-elle pas susceptible de se manifester ?

Aussi bien, le rebondissement de cette question nous incite-t-il à envisager le présent travail sous l'angle de l'innocuité ou de la nocivité du B.C.G. administré par scarifications cutanées à des tuberculeux pulmonaires.

Nous n'ignorons pas que des voix autorisées ont déjà

débattu le problème tant en France qu'à l'étranger. Et pourtant les conclusions émanant de phtisiologues avertis, de pastoriens éminents apparaissent comme divergentes, à telle enseigne qu'au I[er] Congrès International du B.C.G., en 1948, les voix du Professeur Lacroix, du Professeur Sarrouy se sont élevées pour demander à l'Assemblée une prise ferme de position concernant la vaccination dite de masse sans tests tuberculiniques préalables, dans les conditions spéciales d'endémo-épidimicité tuberculeuse que nous connaissons en Algérie.

Aussi, dans cette thèse que notre maître le Professeur Lévi-Valensi nous a fait l'honneur de nous confier, n'avons-nous pour prétention que de verser au dossier des travaux déjà publiés un certain nombre d'observations personnelles avec les concusions qu'elles nous ont inspirées.

HISTORIQUE

De nombreux auteurs depuis Calmette se sont préoccupés des incidents que la vaccination par le B.C.G. pourrait déterminer chez un sujet porteur de lésions tuberculeuses latentes, ces dernières pouvant dans certains cas demeurer méconnues par suite d'une mauvaise interprétation ou d'une défaillance des tests tuberculiniques préalables. Ainsi ont-ils été conduits à rechercher les effets du bacille bilié introduit par voie orale ou parentérale dans l'organisme d'un sujet tuberculeux ou simplement allergique.

Sans passer en revue toutes ces études sur les réactions suscitées chez les tuberculeux par la vaccination au B.C.G., ou toutes les tentatives de traitement de la tuberculose par ce moyen, nous rappellerons quelques-uns des travaux les plus notoires dans le domaine expérimental et en clinique humaine.

a) *La voie digestive* mise en vedette par les travaux de Calmette et Guérin fut d'abord à l'honneur au cours des premiers essais : Nègre et Valtis suivis par Balteanu, Toma, Garaguli de Bucarest, analysant les effets de l'absorption de fortes doses de B.C.G. chez les cobayes soumis préalablement à une infection virulente, constatent l'innocuité du vaccin de Calmette pour l'animal tuberculeux.

En clinique humaine, Balanesco, Veber, Gaspar, parviennent aux mêmes conclusions après l'administration de fortes doses buccales de B.C.G. à des tuberculeux pulmonaires.

Nulle voix discordante ne viendra ultérieurement remettre en question l'innocuité du B.C.G. introduit par voie orale chez les tuberculeux.

b) *La voie parentérale* ensuite à l'honneur va très ra-

pidement cristalliser les recherches des expérimentateurs : Lévitan, Lokhoff et Kosmodemianski, Balanesco, Veber, Gaspar en Roumanie, Radossavliévitch et son école à Belgrade, inoculant le B.C.G. par voie sous-cutanée à des animaux infectés de tuberculose constatent qu'il n'en résulte ni accélération, ni aggravation des lésions à moins d'injecter des doses énormes.

Plus d'intérêt s'attache aux essais réalisés en clinique humaine par voie sous-cutanée ou intra-dermique. Remarquons en passant que ces tentatives ayant en vue de rechercher la valeur curative du B.C.G., procèdent le plus souvent par injections réitérées. Si les conclusions s'accordent généralement sur point — l'absence de résultats très démonstratifs du point de vue thérapeutique — par contre, l'innocuité de la méthode est diversement jugée. Toutefois, un assez grand nombre d'expérimentateurs concluent à la parfaite tolérance du B.C.G. injecté sous la peau des tuberculeux pulmonaires, même dans les cas fébriles, évolutifs ; l'absence de réactions locales ou générales est la règle ; le seul incident rapporté par tous au passif de la méthode consisterait en l'abcédation d'un nodule formé au siège de l'injection, la suppuration prolongée consécutive évoluant vers la guérison sans réaction régionale de quelque gravité.

Chez tous ces malades, la sensibilité tuberculinique a paru se renforcer à la suite des injections répétées de B.C.G.

A propos de ces faits, nous citerons pour mémoire les études de Josef Sorgo portant sur 88 malades inoculés à plusieurs reprises par voie intra-dermique, de Fernando Gomez portant sur 17 tuberculeux, de Coulaud, de Guinard, de Radossavliévitch et de ses collaborateurs, les plus étoffées à notre sens pour mériter une plus longue attention ; elles portent sur 78 malades dont 36 tuberculeux pulmonaires en activité, 42 tuber-

culeux extra-pulmonaires, 65 parmi tous ces malades étant plus ou moins allergiques. Outre les réactions locales et ganglionnaires classiques, les réactions générales d'ordre thermique, des réactions focales furent observées, manifestes en cas de tuberculose externe, de tuberculose ganglionnaire, et surtout de tuberculose exsudative des séreuses. Bien que moins fréquentes et au total sans influence aggravante évidente, de telles réactions focales furent notées parmi les 36 cas de tuberculose pulmonaire suivis. Et les auteurs formulent les conclusions suivantes : « *...L'effet du B.C.G. injecté aux tuberculeux peut être comparé à celui de la tuberculine... Nous n'avons pas pu constater d'action protectrice exercée par un foyer cutané ou sous-cutané créé par le B.C.G. sur une tuberculose pré-existante des organes... Le B.C.G. est à réserver à la vaccination préventive contre la tuberculose...* ».

c) *La voie veineuse* retient assez peu l'attention des expérimentateurs ; cependant Baltéanu et Toma essayent la méthode dont ils précisent la technique et rapportent les résultats au I^er^ Congrès International du B.C.G.

d) L'avènement d'une nouvelle méthode d'introduction du vaccin bilié, *la méthode par scarifications* suscite à partir de 1939 une nouvelle série de recherches ; l'efficacité de la technique de S.-R. Rosenthal, simplifiée par Nègre et Bretey, l'absence d'accidents locaux lui valent un rapide essor, et en marge de son utilisation à titre préventif, quelques tentatives de thérapeutique par le B.C.G./S sont signalées en matière de tuberculose pulmonaire :

Arnaud et Chevalier, de Passy, opérant sur 30 tuberculeux pulmonaires, concluent à l'absence d'influence favorable ou défavorable du B.C.G. par scarifications sur l'évolution des lésions tuberculeuses.

Coulaud signale au contraire dans quelques cas

d'heureux effets sur les lésions, notamment en matière de tuberculose cavitaire.

D'autres auteurs dont les publications seront ultérieurement enregistrées au Congrès du B.C.G. rapportent quelques études personnelles sur la question.

Dans l'ensemble — les résultats optimistes de Coulaud mis à part — il semble que toutes ces tentatives thérapeutiques aient été vouées à l'insuccès. En contre partie, elles paraîssent devoir établir l'absence d'incidence défavorable du B.C.G./S sur les lésions tuberculeuses. Et Nègre et Bretey résumant en 1946 dans un travail d'ensemble les études déjà parues concluent dans un sens identique.

Pourtant, cette opinion n'entraîne pas, il s'en faut, la conviction de tous les phtisiologues : Gernez-Rieux et ses collaborateurs reprenant cette étude en 1947 dans une très belle communication que nous voudrions placer en exergue de cet historique en raison de sa rigueur scientifique, terminent sur ce jugement : « *A la dose et avec la technique que nous avons utilisées, le B.C.G. doit être proscrit chez les sujets porteurs de lésions bacillaires pleuro-pulmonaires... Il peut déterminer chez les tuberculeux, lorsqu'il est administré par scarifications cutanées des réactions fâcheuses qui risqueraient d'être injustement portées au passif de cette méthode de prémunition antituberculeuse* ».

Nous ne saurions clore ce chapitre d'historique sans rappeler quelques-uns des travaux algériens touchant un problème qui nous intéresse au premier chef :

A la suite des campagnes de vaccination au moyen du B.C.G./S entreprises par Foley et Parrot, pionniers de la vaccination dite de masse, le professeur Sergent faisant récemment le point de la méthode émet le jugement suivant : « *...A l'heure actuelle la preuve est faite de l'innocuité de l'inoculation du B.C.G. à des tuberculeux... les cuti-tuberculinations préalables à la*

vaccination antituberculeuse par scarifications cutanées apparaissent aujourd'hui comme inutiles... ». Et le professeur Lacroix dans de nombreuses publications évoque la complexité du problème dont il propose une solution personnelle, après avoir, dans un article intitulé « *A propos du B.C.G.* » dressé un rapide bilan des travaux parus sur la question.

RECHERCHES PERSONNELLES

RECHERCHES PERSONNELLES

Notre expérience porte sur 31 malades, 29 hommes, 2 femmes, adultes de 19 à 61 ans, tuberculeux pulmonaires et pleuro-pulmonaires, hospitalisés à la Clinique Annexe de Phtisiologie de l'Hôpital de Mustapha, ou à l'Hôpital-hospice de Beni-Messous, soumis durant l'année écoulée à la vaccination par une dose unique de B.C.G./S.P.

Nous n'ignorons pas qu'une expérience plus vaste eût conféré beaucoup plus d'autorité à nos résultats. Nous avons dû nous restreindre à ce modeste essai en raison de la difficulté à recruter les malades. Des conclusions valables quant aux réactions présentées par les sujets vaccinés, n'étaient en effet permises que dans la mesure où les malades suivis ne recevaient aucune autre thérapeutique active, notamment par antibiotiques. Or, nul n'ignore l'encombrement actuel des services de phtisiologie ; parmi les tuberculeux admis, certains le sont en vue de la mise en œuvre rapide d'une thérapeutique active, les autres, avertis de l'existence de médications antibiotiques les réclament sans relache. Aussi tenons-nous à dire d'emblée qu'ayant eu mainte défection parmi les sujets vaccinés, nous avons dû, pour présenter un travail suffisant, renouveler nos expériences.

Quelques-uns de nos malades n'avaient jamais encore reçu de traitements actifs ; beaucoup avaient déjà bénéficié de la streptomycino-thérapie et nous eûmes soin à leur égard de n'entreprendre la vaccination, qu'un mois après l'arrêt de tout traitement, sachant que l'effet d'une cure d'antibiotiques se prolonge souvent après son arrêt.

Ces malades ont été suivis minutieusement tant au point de vue clinique que radiologique et bactériologique, pendant 2 à 4 mois après l'administration du B. C.G.

Nous ne pensons pas qu'un délai d'observation plus long eût été utile. L'on sait en effet, à la lumière d'études bactériologiques des prélèvements biopsiques de scarifications au B.C.G., que le bacille bilié, retenu sur place chez les bacillisés allergiques, est l'objet d'un processus phagocytaire ou lytique et que les cultures sur Loewenstein des fragments cutanés demeurent souvent stériles après deux mois. Or, les effets de l'inoculation du B.C.G. ne sont surtout appréciables que pendant la période de vitalité du bacille bilié. D'autre part, connaissant les développements imprévisibles de la maladie tuberculeuse, et le caractère souvent spontané et capricieux de ses poussées évolutives, nous ne saurions mettre sur le compte de la vaccination, des incidents, quelqu'ils soient, des fluctuations thermiques ou pondérales, survenus à trop longue échéance après l'inoculation de bacille bilié.

Cette surveillance de nos malades au point de vue radio-clinique a été doublée d'examens biologiques systématiques : exploration à intervalles réguliers de la sensibilité tuberculinique, et pour un certain nombre d'entre eux, étude de la formule sanguine, réaction de Vernes à la résorcine, vitesse de sédimentation des hématies.

Des prélèvements biopsiques au niveau des scarifications cutanées au B.C.G. ont fait l'objet d'examens anatomo-pathologiques, à des intervalles s'échelonnant de trois jours à deux mois après la vaccination. Qu'il nous soit permis de remercier ici MM. le Professeur agrégé Laffargues et le Docteur Eisenbeth, à l'obligeance desquels nous devons ces examens.

Technique de la vaccination

Nous avons utilisé le vaccin B.C.G./S. actuellement fourni par l'Institut Pasteur d'Alger, à 75 mmgr. de bacilles biliés par cm3.

Nous conformant à la technique préconisée pour la vaccination préventive des adultes, nous avons procédé de la façon uniforme suivante : 4 gouttes de vaccin espacées de 2 cm., étaient déposées sur la face externe du bras, au travers desquelles nous pratiquions deux scarifications en croix, de 1 cm. 1/2 à 2 cm. de long, soit environ 16 cm. de longueur totale de scarification. Il est à remarquer qu'à cette dose, normalement employée à titre prophylactique, la quantité de corps B.C.G. introduite est assez conséquente.

Les malades vaccinés

Avant d'aborder l'étude critique des réactions observées chez tous ces sujets, nous dirons en quelques mots à quelles catégories de malades nous avions affaire.

Il s'agissait dans 22 cas de sujets porteurs de lésions pulmonaires actives, bacillifères, comportant toutes les variétés anatomo-cliniques de tuberculose ;

dans 2 cas, de tuberculose pleurale non bacillifère ;

dans 7 cas, de tuberculose pleuro-pulmonaire.

Trois malades étaient traités par pneumothorax uni ou bilatéral.

Cinq malades étaient pleurotomisés, porteurs d'un drain.

Deux malades présentaient, en outre, des antécédents de tuberculose laryngée, guérie au moment de la vaccination.

Il n'est pas non plus sans objet de préciser l'état général des malades au moment de la vaccination, et les renseignements que nous donnons ci-après concer-

nent l'état de la courbe fébrile durant le mois écoulé avant le B.C.G :

22 malades étaient apyrétiques ou présentaient une fébricule insignifiante ;

7 malades étaient subfébriles aux environs de 38° ;

2 malades étaient franchement fébriles, en poussée aiguë évolutive probable.

Tous enfin, étaient nettement allergiques vis-à-vis de la tuberculine.

ÉTUDE CRITIQUE

DES

RÉACTIONS OBSERVÉES

ETUDE CRITIQUE DES REACTIONS OBSERVEES

I. — REACTIONS LOCALES

Rapidement, dès 24 à 36 heures, après l'opération vaccinale, chez tous les sujets, la zone des scarifications était plus ou moins rosée et infiltrée. Les jours suivants, ces phénomènes inflammatoires locaux s'accusaient, un halo rosé d'étendue variable était visible, centré par les traits de scarifications qui avaient pris un aspect pustuleux. Ces réactions atteignirent leur acmé du 5e au 8e jour, et s'y maintinrent durant 10 à 15 jours, accompagnées chez de nombreux malades, par des manifestations prurigineuses, plus ou moins intenses ; elles commencèrent à s'atténuer vers le 15e jour, les pustules se flétrissant lentement, les croutelles se desséchant mais demeurant longtemps adhérentes, sur un fond érythémateux, pour tomber spontanément vers la fin du premier mois et faire place à une cicatrice violacée, gauffrée. La cicatrisation complète fut obtenue selon les malades un mois à un mois et demi après la vaccination ; mais la marque des scarifications demeura longtemps visible, parfois plusieurs mois chez de nombreux sujets.

Jamais nous n'observâmes d'abcès au siège des scarifications ; toutefois, chez plusieurs malades, la biopsie de ces dernières entraîna un peu de suppuration et la formation d'une petite escharre cutanée, brunâtre, qui se dessécha lentement, et tomba sans avoir provoqué d'incidents d'ordre régional.

Nous n'avons pu noter dans l'ensemble aucun parallélisme entre l'intensité de ces réactions locales et le degré de l'allergie cutanée à la tuberculine. De même qu'il n'apparaît aucun rapport précis entre l'intensité de la

réaction locale, et les manifestations générales que nous fûmes appelés à observer.

Nous ne retiendrons donc, de l'étude de ces réactions locales, que leur précocité constamment retrouvée, qui s'inscrit dans le cadre des constatations classiques. Nos observations rejoignent en ce sens, celles, déjà anciennes de tous les auteurs ayant inoculé dans le dermo-épiderme de sujets hébergeant le bacille de Koch, du bacille bilié de Calmette. En 1947 à la Société d'Etudes Scientifiques sur la Tuberculose, Guérin, mettant en lumière cette différence capitale dans le comportement vis-à-vis du B.C.G. des sujets allergiques, et des non allergiques, faisait remarquer que la réaction précoce n'est en somme chez les premiers que la manifestation du phénomène de Koch.

C'est cette même particularité que proposent de mettre à profit le Professeur Lacroix et certains auteurs scandinaves, Ustvedt et Aanonsen, dans l'épreuve du B.C.G.-diagnostic, ou cuti-B.C.G.

II. — REACTIONS REGIONALES

Egalement précoces, les réactions ganglionnaires furent retrouvées chez 24 de nos malades, soit dans près de 80 % des cas. Elles furent caractérisées par une intumescence ganglionnaire dans le territoire satellite, apparue dès le 2e ou 3e jour après la vaccination. Parfois révélées spontanément aux malades par une sensibilité douloureuse de l'aisselle, elles furent le plus souvent retrouvées à l'exploration systématique des gîtes ganglionnaires sous forme d'un ganglion, le plus souvent unique, homo-latéral. Une seule fois le territoire ganglionnaire de l'aisselle opposée fut intéressé.

Il s'agissait habituellement d'adénopathies de petit volume, de la taille d'un pois environ, fermes, sensibles au palper, roulant sous le doigt, non adhérentes au plan profond ni à la peau : à leur niveau les téguments n'étaient guère modifiés dans leur coloration. Mais dans quelques cas, de volume plus conséquent, voisin de celui d'une noisette, ces adénopathies étaient très sensibles peu mobiles, empâtées de péri-adénite.

En aucun cas cependant, ces adénopathies n'ont évolué vers la suppuration, elles ont néanmoins persisté parfois durant un mois et demi à deux mois, et même davantage.

III. — REACTIONS FOCALES

Nous abordons avec ce chapitre un ensemble de manifestations assez disparates et, disons-le d'emblée, beaucoup plus délicates à apprécier dans leurs rapports avec la vaccination, que les réactions locales directement consécutives à l'inoculation vaccinale, strictement objectives.

De quels critères disposons-nous au contraire, pour mettre sur le compte du B.C.G. les fluctuations symptomatiques concernant la toux et l'expectoration, les modifications radiologiques, apparaissant sur les clichés successifs, les variations bactérioscopiques, enfin? Ne savons-nous pas que, passible d'arrêts transitoires donc d'améliorations spontanées, la maladie tuberculeuse dont Bezançon et Léon Bernard ont si bien fixé le caractère capricieux, déconcertant, est également sujette à des reprises évolutives imprévisibles ?

Aussi bien devons nous être critiques au maximum lorsque nous évaluons le retentissement au niveau de foyers lésionnels préexistants de l'administration du vaccin.

Si nous avons surtout en vue dans cette étude les lésions pleuro-pulmonaires présentées par nos malades, nous nous efforçons de préciser, le cas échéant l'évolution après B.C.G. des autres foyers viscéraux de tuberculose.

Au cours de notre travail, ces réactions de foyers, nous ont dans l'ensemble paru rares et ne se sont avérées nettes que dans quelques cas. Certaines observations nous paraissent à ce propos édifiantes :

a) *Réactions focales à symptomatologie clinique prédominante.*

Observation n° 22. — C... Pierre 54 ans, Tuberculose pulmonaire chronique bilatérale, fortement bacillifère, à forme ulcéro-fibro-nodulaire.
B.C.G. le 24-10-1949.

Les jours suivants parallèlement à des manifestations générales inquiétantes, le malade présente des réactions de foyer assez nettes, d'ordre clinique — augmentation très sensibles de la toux et de l'expectoration — et à un moindre degré d'ordre radiologique — densité accrue des éléments nodulaires sur le film ultérieur.

Certes il s'agissait là d'une bacillose pulmonaire à gros dégâts, n'ayant pas tiré grand bénéfice de deux cures de streptomycine préalables ; mais l'évolution paraissait fixée avant l'application de B.C.G., et celui-ci a paru déterminer une nouvelle poussée évolutive qui s'est prolongée d'une seule tenue jusqu'à ce jour, malgré la mise en œuvre intercurrente d'une nouvelle cure d'antibiotiques.

b) *Hémoptysies.*

D'autres fois, ces réactions de foyer eurent une traduction purement clinique, se manifestant par des *hémoptysies :*

Observation n° 22. — J... René, 29 ans. Tuberculose pulmonaire chronique bilatérale à forme fibro-nodulaire, fortement bacillifère.

Antérieurement traité par pneumothorax droit, phrénicectomie droite, et deux cures de steptomycine pendant le premier semestre 1949.

Au moment où il reçoit le B.C.G. l'état général est médiocre, la température sub-normale ; la bacilloscopie est à 25/1.

Pas de retentissement général appréciable après vaccination ; par contre, trois semaines après, apparaissent des crachats hémoptoïques, la toux et l'expectoration augmentent d'importance ; après deux mois la bacilloscopie s'est fortement enrichie ; 150/1 ; néanmoins l'état radiologique demeure inchangé.

Observation n° 27. — L... Rabah, 25 ans. Tuberculose pulmonaire chronique bilatérale, à très grosse majoration droite, à forme ulcéro-infiltrante, demeurée bacillifère après pneumothorax droit entretenu depuis 6 mois.

Etat général assez satisfaisant. Température pratiquement normale depuis un mois, au moment de la vaccination, le 13-3-50.

Neuf jours après B.C.G./S. hémoptysie de moyenne abondance, qui cède assez vite au traitement symptomatique. La température s'élève.

Trois semaines après la vaccination, nouvelle hémoptysie de grosse abondance, plus difficile à maîtriser, l'expectoration faite de sang pur se prolongeant pendant trois jours ; la courbe thermique demeure décalée.

Par la suite, les hémoptysies ne se reproduisent plus, deux nouvelles radiographies pratiquées trois semaines et deux mois après B.C.G. ne montrent pas l'extension que l'on redoutait.

Pourtant, en fin d'observation, deux mois après B.C.G., la courbe pondérale accuse un déclin de 4 kilogs.

Notons, à propos de ces deux observations, que le premier malade n'avait jamais auparavant présenté d'hémoptysies, que le second, bien qu'ayant déjà manifesté une certaine tendance hémoptoïque (hémoptysies à trois reprises longtemps avant B.C.G.) n'avait jamais eu d'hémoptysie aussi abondante que celle qu'il fit trois semaines après vaccination.

Chez un troisième malade qui présenta une hémoptysie assez abondante, nous ne pouvons retenir la vaccination comme cause de cet incident apparu tardivement.

c) *Manifestations pleurales.*

Des manifestations pleurales ont dans un autre cas objectivé ces réactions de foyers :

Observation n° 18. — R... Ali, 33 ans. Tub. pulm. chronique, bil. à majoration gauche, ulcéro-nodulaire et infiltrante, bacillifère, à peine sub-fébrile.

Antérieurement traité par pneumothorax gauche sub-total impossible à compléter, abandonné depuis quelques mois ; persistance d'une fente pleurale de l'apex au moment de la vaccination.

Dix jours après l'application de B.C.G./S. la température s'allume, sous forme de clochers à 39° qui se répètent durant 5 jours. Cependant que le malade accuse un point de côté vif sous et latéro-mamelonnaire gauche, exacerbé par la toux, la respiration ; perception de frottements pleuraux au même niveau : à l'examen radioscopique pas de réaction liquidienne.

Un télé-thorax pratiqué deux mois après, révèle contre notre attente, une tendance assez sensible à l'amélioration (disparition d'une infiltration de la région moyenne du champ pulmonaire gauche, laissant mieux discerner plusieurs petites cavités

de volume inchangé ; du côté droit régression d'éléments nodulaires sus-scissuraux).

De plus, chez ce malade, après un léger déclin initial une reprise pondérale de 6 kg. 700 est notée en fin d'observation.

d) *Réactions focales d'ordre radiologique.*

Enfin, chez certains de nos malades, ces réactions de foyers ne purent être authentifiées que par la radiographie.

Observation n° 5. — K... Amar, 26 ans. Tub. pulm. chron. bil. à majoration droite à forme ulcéro-nodulaire.

Après tentative infructueuse de pneumothorax droit, reçoit deux cures de streptomycine, sans gain clinique notable, avec très légère amélioration radiologique, portant sur les images cavitaires qui paraissent se rétracter. (Deuxième cure de streptomycine terminée le 25-5-49).

B.C.G. le 27-6-1949 : pas de retentissement appréciable sur l'état général, notamment pas de réaction fébrile ; la chute pondérale amorcée après arrêt de la mycothérapie se poursuit à la même cadence ; par contre le télé-thorax pratiqué deux mois après vaccination, révèle une aggravation nette portant sur les images cavitaires qui doublent au moins de volume.

Ajoutons que cette évolution radiologique est stoppée par la reprise d'un traitement streptomycinique qui entraîne un retour à l'état initial.

Bien que moins évidente, une évolution radiologique défavorable fut observée dans trois autres cas, traduite par l'extension de lésions nodulaires, ou l'augmentation de volume de cavités préexistantes.

e) *réactivation de lésions laryngées.*

Chez un dernier malade une réaction focale intervint vraisemblablement au niveau d'*anciennes lésions de tuberculose laryngée*, dont la guérison récente avait été confirmée peu avant d'appliquer le B.C.G./S.

Observation n° 28. — A... Ali, 22. Tub. pulm. chron. bil. à forme ulcéro-nodulaire traitée par pneumothorax gauche.

Antécédents de laryngite bacillaire ulcéreuse, guérie complètement après deux cures de streptomycine. Le dernier exa-

men O.R.L. pratiqué fin janvier 1950 mentionne : « larynx peut être considéré comme guéri ». B.C.G. le 13-3-1950.

Bien qu'aucun symptôme clinique n'ait permit de soupçonner une nouvelle atteinte laryngée, l'examen O.R.L. systématique pratiqué deux mois après B.C.G. « retrouve une légère infiltration de la région inter-arythénoidienne ».

Pour résumer en quelques lignes les observations ci-dessus consignées, disons que des réactions focales plus ou moins nettes ont pu être détectées, par les examens cliniques, radiologiques et laryngologiques. Dans bon nombre de cas, elles ne nous ont pas paru avoir sur le cours de la tuberculose, d'influence réellement néfaste. Mais quatre fois au moins, l'incidence défavorable de la vaccination sur l'évolution de foyers viscéraux fut certaine (observations numéros 5, 22, 27, 28) ; parfois, le terrain cédé put être rattrapé grâce aux antibiotiques. Peut-être le mal eût-il été plus grand si, non avertis des conséquences possibles de l'inoculation de vaccin, nous n'avions saisi au début ces incidents et institué en temps opportun, une thérapeutique adéquate.

Notons d'autre part, qu'en matière de lésions ulcéreuses nous n'avons, après B.C.G./S., observé dans notre statistique que statu quo ou aggravation. Nous ne saurions à cet égard souscrire aux conclusions de quelques auteurs qui observant à l'instar de Coulaud quelques résultats brillants en matière de tuberculose cavitaire préconisent de ce fait, un plus large emploi du B.C.G. à titre thérapeutique.

D'un autre côté, parmi d'assez nombreux malades atteints de tuberculose pleuro-pulmonaire (pyothorax tuberculeux drainés ou non, séquelles de pleurésies) jamais ne furent observées de réactions pleurales à grand fracas, ni de réactivation de quelqu'importance. Nous n'avons jamais pu mettre en évidence d'augmentation de l'épanchement, dans les suites immédiates ou secondaires de la vaccination :

Chez les malades drainés, le débit dans le drain, mesuré quotidiennement n'a pas augmenté ;

Chez les malades traités par ponctions évacuatrices, le volume total des soustractions liquidiennes, effectuées dans le mois qui suivit la vaccination, n'a pas été supérieur à celui du mois précédent ;

Chez un malade porteur d'un pyothorax gauche drainé, présentant au moment de l'acte vaccinal, une pleurésie contro-latérale débutante, les suites ne furent pas compliquées par l'inoculation de B.C.G./S : nulle élévation fébrile, nulle aggravation du processus pleural ne furent observées ; la pleurésie droite suivie de très près par des examens radioscopiques et radiographiques répétés, était à peine plus abondante en fin d'observation, qu'elle ne l'était au départ ;

Chez les malades traités par pneumothorax uni ou bilatéral, aucun incident ne fut noté ;

Chez un seul malade dont nous avons rapporté l'observation, porteur d'un pneumothorax abandonné depuis plusieurs mois, une réaction pleurale de courte durée se dessina, sans conséquences fâcheuses quant à l'évolution ultérieure.

Nos résultats diffèrent sur ce paragraphe de ceux de Gernez-Rieux, qui rapporte deux cas de réactivation focale nette et sérieuse intéressant d'anciennes lésions pleurales.

IV. — REACTIONS GENERALES

Cette rubrique appelle les mêmes réserves que celles précédemment formulées au chapitre des réactions focales : sachant combien sont instables dans leur comportement les tuberculeux pulmonaires, nous ne saurions incriminer à coup sûr la vaccination des variations fébriles ou pondérables ou de tous autres incidents observés après elle. Seule une forte présomption demeure permise lorsque, apparues précocément après la vaccination les manifestations générales constatées, tranchent par leur allure sur le comportement antérieur du sujet.

Nous nous attarderons quelque peu sur ces réactions générales, de nature variée, observées à la suite de l'inoculation de B.C.G./S. chez nos tuberculeux pulmonaires.

A) **Réactions thermiques.**

Nous avons noté avec une relative fréquence une incidence indiscutable de la vaccination sur la courbe fébrile. En effet, compte tenu de l'état de la température au cours du mois précédent et le cas échéant, d'un certain dérèglement thermique antérieur, la lecture de la courbe fébrile après B.C.G., permet d'objectiver ces réactions.

Dans trois cas, ces réactions fébriles furent inquiétantes, la fièvre s'allumant dès le lendemain de la vaccination, persistant pendant toute la durée d'observation, entraînant anorexie et amaigrissement. Elles paraissaient alors traduire une poussée évolutive.

Observation n° 22 (déjà citée). — Tub. pulm. chron. bil. à gros dégâts fortement bacillifère. Etat général plutôt médiocre, mais apyrexie presque complète durant le mois qui précède la vaccination.

B.C.G. le 24-10-1949. Le soir même, ascension thermique à 38° et dès lors les clochers se répètent quotidiennement entre 38° et 38°5, pendant presque toute la durée de l'observation.

En fin d'observation, vers mi-janvier 1950, la courbe pondérale, étale, durant le mois qui précède la vaccination accuse un déclin de 3 kgs.

Observation n° 2. — B... Derradji, 42 ans. Tub. pulm. chron. bil. ulcéro-fibreuse à grosse majoration gauche ; mal de Pott dorso-lombaire à l'âge de 15 ans, ayant entraîné gibbosité : paraplégie en 1939.

B.C.G. le 27-6-49 : subfébrile (température entre 37° et 38°) depuis un mois avant la vaccination, devient fébrile à partir de ce moment, la température oscillant entre 38° et 38°8 jusqu'au 10-8-49. Par la suite, la courbe thermique demeure irrégulière, dessinant parfois des clochers au-dessus de 39°.

La courbe de poids accuse parallèlement un déclin progressif, qui atteint 3 kg. 600 en fin d'observation. Par contre, pas de réaction focale appréciable.

Nous avons appris le décès du malade que rien ne laissait prévoir, quelques jours après sa sortie de l'hôpital au début d'octobre 1949. La cause n'a pu en être précisée.

Observation n° 9. — B... Mohamed, 23 ans. Tub. chron. bil. a très grosse majoration droite, de type ulcéro-nodulaire. Le 4 janvier 1949, perforation sur pneumothorax droit, abandonné en raison d'une réaction liquidienne importante. Streptomycine générale, pleurotomie le 6-4-1949.

B.C.G. le 27-6-49, chez un malade porteur d'un drain, dont l'état général est médiocre, sub-fébrile au cours du mois écoulé, présentant quelques clochers à 38°, sur un fond à 37°5.

Dès le lendemain de la vaccination, net décalage thermique se manifestant par des clochers fébriles vespéraux de 38°5 à 39°5, se répétant quotidiennement pendant un mois et demi, jusqu'au 15-8-49.

Amaigrissement concomitant de 2 kg. 500.

Chez 6 autres malades une réaction fébrile de moindre importance quant à la durée ou au degré du décalage, affecta de façon pourtant sensible, la courbe thermique :

Chez deux d'entre eux, elle se manifesta vers le 10e jour, contemporaine de réactions focales (poussée de pleurite chez l'un, hémoptysie chez le second) : chez le premier s'allumèrent des clochers fébriles à 39°, pendant 5 jours, chez le second il s'agit d'une réaction fébrile irrégulière plus légère, mais plus prolongée.

Chez un troisième malade, une semaine après la vac-

cination, un décalage de l'ordre d'un demi degré, fut noté pendant 4 jours.

Chez les trois derniers malades enfin (observations numéros 4, 10 et 15) c'est de façon précoce que se modifia l'allure de la courbe thermique, de 24 à 48 heures après l'opération vaccinale ; clochers à 39° se répétant 3 jours durant pour deux d'entre eux, fébricule à 37°8 durant une quinzaine de jours, pour le 3e.

Au total, l'étude de la courbe fébrile après B.C.G. nous révèle dans 30 % de nos observations, des modifications indiscutables, et très probablement imputables au B.C.G. Ces réactions ne furent certes alarmantes que dans les trois observations détaillées relatées ; cependant, pour peu importantes qu'elles aient pu paraître dans les autres cas, elles ont parfois été contemporaines de remaniement lésionnel, authentifié, soit par des hémoptysies, soit par une réaction de la plèvre.

B) Fluctuations de la courbe pondérale.

Tenant évidemment compte de l'état antérieur de la courbe pondérale, tout au moins durant le mois qui a précédé la vaccination, nous nous sommes efforcés d'apprécier l'incidence de cette dernière sur le poids des sujets.

20 fois, soit dans 65 % des cas, l'allure de la courbe ne s'est guère modifiée, cette courbe demeurant impassible après vaccination, ou ne subissant que d'infimes fluctuations, ou enfin, poursuivant un déclin ou une ascension du même ordre que celui qu'elle avait ébauché le mois précédent.

5 fois l'administration de B.C.G./S. a été suivie d'augmentation plus ou moins spectaculaire du poids, et dans trois de ces cas au moins, cette amélioration nous a paru ressortir à une réelle action eutrophique du B.C.G. Signalée assez couramment chez les enfants vac-

cinés préventivement, cette action eutrophique encore qu'elle soit rare en matière de vaccination des tuberculeux, a pu être constatée par d'autres auteurs notamment par Coulaud.

Quelques-unes de nos observations illustrent cette constatation.

Observation n° 16. — M.., Belkacem. 29 ans. Tub. pulm. chron. bil. ulcéro-nodulaire, déjà traitée par trois cures de streptomycine : les deux premières avaient entraîné une énorme reprise de poids (15 kgs) ; la dernière terminée le 18-8-49, n'avait par contre que peu amélioré le sujet : gain mesquin d'un kilog, poids à 69 kgs en fin de cure.

Deux mois après, au moment du B.C.G. le poids est à 70. Un mois après la vaccination le gain est de 3 kg. 400, il atteint 9 kg. 200 après trois mois d'observation.

Par contre, chez ce malade, l'état radiologique et bactérioscopique ne sont guère influencés par la vaccination.

Observation n° 12. — Z.., Abdelhalim, 19 ans. Tub. pulm. sub. bil. à forme nodulaire. A subi durant le premier semestre 1949 deux cures de streptomycine, suivies d'amélioration pondérale spectaculaire. (13 kg. en tout) : poids 76 kg. 500 à la fin de la deuxième cure.

Entre le 18-4-1949, date où on stoppe la deuxième cure de streptomycine, et le 27-6-49 date dela vaccination, déclin pondéral de 3 kg. (stabilité pondérale depuis son retour dans le service, le 7-6-49. 20 jours avant B.C.G. : 73 kg. 500.

Après B.C.G. la courbe de poids accuse une réascension franche, la reprise atteignant 5 kg. 700 en fin d'observation, le 14-10-49.

Observation n° 26. — B.., Arezki, 36 ans. Hospitalisé à Laennec depuis un mois et demi, pour tuberculose pleuro-pulmonaire chronique non bacillifère unilatérale gauche. Porteur au moment de la vaccination d'un abcès froid pleural, résultant de la transformation purulente d'une pleurésie du pneumothorax.

Traitement jusque là purement local (ponctions évacuatrices et P.A.S. intra-pleural).

Poids stationnaire le mois précédant la vaccination, au cours duquel les soustractions de liquide pleural ont atteint en tout 1 l. 250. Au cours du mois qui suit l'acte vaccinal le gain pondéral est de 5 kg. 600, les soustractions liquidiennes atteignant au total 1 l. 350 quantité sensiblement équivalente à celle du mois précédant la vaccination.

Ainsi, chez trois malades ayant reçu antérieurement plusieurs cures de streptomycine, hospitalisés ou alités chez eux depuis déjà plusieurs mois, ce qui élimine le seul facteur repos, de poids stationnaire ou déclinant dans le mois qui précède la vaccination, la courbe pondérale accuse une réascension extrêmement sensible. Par contre, l'état radiologique ne bénéficie pas au même titre de l'administration de B.C.G./S. Ainsi dans l'observation 16 qui concerne une tuberculose ulcéro-nodulaire, les cavités observées sur le premier film, demeurent inchangées ultérieurement.

En regard de cette influence apparemment favorable du B.C.G. sur l'état pondéral de quelques malades, nous devons faire mention de 5 cas de chute pondérale, plus ou moins nette après B.C.G. : 3 d'entre eux concernent des malades qui firent une réaction fébrile après B.C.G. et leur observation a été déjà présentée. Un autre concerne un malade qui présenta des hémoptysies récidivantes après la vaccination. Pour ces 4 malades, la perte de poids nous semble nettement attribuable au B.C.G.

Nous devons signaler enfin, dans un certain nombre de cas, un fléchissement initial de la courbe pondérale vraisemblablement consécutif à une réaction fébrile entraînée par le B.C.G. et à l'anorexie contemporaine de cette fébricule.

C) **Manifestations cutanées.**

Nous n'avons jamais eu l'occasion de constater de poussées éruptives à type d'erythème noueux, comme en signale Gernez-Rieux dans sa publication à la Société d'Etudes Scientifiques sur la tuberculose.

Par contre, trois de nos malades inoculés au B.C.G./S. (2 porteurs de lésions ulcéro-fibreuses, 1 porteur de lésions fibro-nodulaires) ont présenté 10 à 15 jours après, une éruption discrète, faite d'éléments maculo-

papuleux, de petites dimensions (1 à 3 mm. de diamètre) ou maculo-vésiculeux, de type acnéiforme ou varicelleux.

Précédée et accompagnée de manifestations prurigineuses assez intenses, cette éruption siégeait dans deux cas au niveau de l'abdomen et du thorax (région sternale), dans un autre cas, au niveau de la ceinture scapulaire. Jamais auparavant ces malades n'avaient présenté de telles manifestations qui apparurent sans cause décelable (notamment parasitaire ou toxique, alimentaire ou médicamenteuse).

D) Manifestations articulaires.

Elles ont été notées chez deux malades dont un seul a pu être suivi, l'autre ayant été précocément perdu de vue. Ce dernier dont l'observation n'est d'ailleurs pas rapportée dans notre travail a présenté 48 heures après la vaccination, des arthralgies assez pénibles au niveau des coudes, sans tuméfaction ni rougeur, ni grosse gêne fonctionnelle : inquiété par cet incident qu'il attribua à la vaccination, le malade quitta aussitôt le service.

Chez le second malade, ces phénomènes articulaires se manifestèrent trois semaines après la vaccination.

Observation n° 14. — T... Ali, 24 ans. Tub. pleuro-pulmonaire chronique, non bacillifère, à très grosse majoration gauche : pyothorax enkysté de la base gauche, consécutif à une pleurésie séro-fibrineuse intarissable ; pleurotomisé un an et demi auparavant et porteur d'un drain au moment de la vaccination.

Une vingtaine de jours après B.C.G. apparaissent chez ce malade des arthralgies très pénibles, intéressant les deux genoux, les tibio-tarsiennes et avec une moindre intensité, les poignets : les articles atteints présentent une tuméfaction moyenne, sans rougeur, ils sont chauds et sensibles à la palpation. Un choc rotulien bilatéral témoigne de l'existence d'une hydarthrose au niveau des deux genoux (l'examen cytologique du liquide ponctionné, citrin, y révèle une prédominance

d'éléments lymphocytaires : 75 % de lympho, 25 % de poly. et l'absence de germes).

Ces phénomènes évoluent durant un mois, sans réaction fébrile contemporaine, du moins dans les trois premières semaines, et s'atténuent progressivement pour disparaître complètement. Mais apprenant que le malade avait 6 mois après ce premier épisode, présenté de nouveau des phénomènes articulaires, nous l'avons revu, et constaté une poussée fluxionnaire absolument identique à la précédente dans tous ses caractères.

Ce malade n'avait jamais avant d'être inoculé au B.C.G./S. souffert de rhumatismes. Les radiographies des genoux et des chevilles demandées, lors du premier épisode comme de la rechute, révèlent l'absence de toute lésion osseuse. L'examen stéthacoustique du cœur, révèle son intégrité absolue.

Cette poly-arthrite aiguë séreuse, survenue brusquement trois semaines après l'administration de B.C.G. à un tuberculeux pleuro-pulmonaire, guérie spontanément en quelques semaines, récidivant au bout de 6 mois, évoque le rhumatisme inflammatoire type Poncet, dans le cadre duquel nous rangerions volontiers cet incident, signalé également par Gernez-Rieux dans sa communication.

E) En marge de ces réactions des séreuses articulaires, nous ne pouvons passer sous silence le fait suivant :

Observation d'une méningite tuberculeuse au cours d'une vaccination par B.C.G./S.

Nous disons bien au cours, et non après vaccination, car ainsi que nous le verrons, il est infiniment probable que la localisation méningée sur laquelle notre attention n'avait malheureusement pas été attirée, avait précédé la vaccination. Voici l'histoire de ce malade :

Observation n° 13. — A... Mohamed,, 23 ans. Tub. pulm. subaigue bil. à forme ulcéro-nodulaire, évoluant depuis 6 mois.

Etat général médiocre, poids 42 kg. Franchement fébrile depuis son entrée dans le service, le 15-6-1949 jusqu'au moment où nous administrons le B.C.G./S. le 27-6-1949 (température oscillant entre 38 et 39°5).

Le télé-thorax montre : à droite infiltration multiexcavée du lobe supérieur, dépassée par quelques éléments macronodulaires. A gauche : petit infiltrat creusé de cavernules au centre du champ. Le reste de la plage pulmonaire présente un état réticulo-macro-nodulaire avec quelques cavernules disséminées. Sinus costo-diaphragmatique et base gauches opacifiés par une réaction pleurale.

Après application de B.C.G./S. la réaction locale est des plus discrètes.

Du point de vue général, 48 heures après la vaccination la température, jusque là fortement oscillante accuse une baisse progressive et sensible, se maintenant d'abord aux environs de 38°, atteignant 37° une semaine après B.C.G. Le 5-7-49, soit 8 jours après la vaccination, réascension thermique. Le malade se plaint de nausées, céphalées vives, photophobie. La recherche d'une raideur méningée, même discrète, l'examen neurologique s'avèrent pourtant négatifs ce jour.

Les jours suivants, les céphalées s'exacerbent, des vomissements apparaissent, ainsi que des vertiges, des éblouissements qui rendent toute station debout impossible ; une raideur de la nuque prononcée est mise en évidence. Le malade est évacué sur El-Kettar le 12-7 dans un état général alarmant, ayant perdu 1 kg. 200 pendant les 10 jours qui suivent la vaccination.

Une P.L. pratiquée dès son admission à El-Kettar, révèle une hypertension liquidienne, une hypercytose à 56 éléments et ce syndrome méningé biologique joint à l'histoire clinique chez un tuberculeux pulmonaire, décide la mise en œuvre de la thérapeutique antibiotique d'urgence (streptomycine générale et intra-rachidienne).

Ultérieurement, de nouveaux contrôles biologiques du liquide céphalo-rachidien, un examen de fond d'œil confirment le diagnostic de méningite tuberculeuse, malgré l'absence de B.K. dans le liquide de P.L. :

— L.C.R. (19-7-49) liquide louche :
  Cytologie : 139,2 éléments par mm3 ;
  Albumine : 1gramme.

— Fond d'œil : (17-7) (Docteur FOISSIN)
  Papille très hyperhémiée à bords flous (papillite assez importante). Veines dilatées ;
  Chorio-rétine : œil gauche : gros tubercule solitaire à midi, à trois diamètres de la papille. (Forme jeune encore un peu œdématiée à demi-remaniée) ; œil droit : R.A.S.

Malgré une amélioration thermique persistante sous mycothérapie, l'évolution s'avère grave, la torpeur après avoir momentanément cédé réapparaissant et s'accentuant, des troubles

visuels survenant en cours de traitement, un blocage spinal se manifestant après deux mois (liquide céphalo-rachidien : 19 éléments par mm3 ; albumine : 12,60 grs., le 23-9-49).

Le malade sort le 25-9-49 sur la demande de sa famille dans un état d'obnubilation extrême, ayant perdu 6 kg. en deux mois (poids à la sortie 34 kg. 800). Il est perdu de vue.

Cette observation appelle évidemment quelques commentaires, et en premier lieu nous devons nous demander le rôle de la vaccination dans l'éclosion de cette méningite tuberculeuse :

Il ne nous paraît pas douteux que la localisation méningée était déjà présente lors de la vaccination : c'est d'abord l'interrogatoire rétrospectif du malade qui nous en fournit la preuve la plus certaine : nous avons pu en effet, interroger ce sujet à l'hôpital d'El-Kettar, alors que, sous l'effet de la mycothérapie, il avait repris une parfaite lucidité ; il nous apprit ainsi que depuis 10 jours avant la vaccination, et par conséquent, dès son entrée à Beni-Messous, il présentait des céphalées persistantes, accompagnées d'une photophobie particulièrement nette. Sur ce point de l'enquête où nous avons particulièrement insisté, le malade fut formel.

Par ailleurs, la constatation d'un tubercule choroïdien volumineux, déjà à demi remanié 5 jours après l'entrée du malade à El-Kettar, c'est-à-dire 20 jours après sa vaccination, cadre mal avec l'hypothèse d'une méningite de date aussi récente, d'autant que l'on connait la précession des lésions anatomiques sur les manifestations cliniques.

Il ne nous a pas été loisible de rechercher le bacille bovin B.C.G. dans le L.C.R., le malade ayant été à notre insu évacué sur El-Kettar, et la mycothérapie locale et générale aussitôt entreprise. De toutes façons, nous savons que le bacille bilié n'est en aucun cas susceptible de recouvrer une quelconque virulence, et que d'autre part, le même bacille inoculé à des bacillisés

allergiques par voie parentérale, demeure habituellement cantonné sur place.

Quoi qu'il en soit, nous ne pensons pas, en toute conscience, que le B.C.G. ait pu ici déclencher l'apparition d'une méningite tuberculeuse.

Mais par contre, il est bien possible, qu'il ait pu l'objectiver, et en précipiter le dénouement. Nous verrons en effet plus loin, que dans le mécanisme des réactions suscitées par le B.C.G. il faut retenir surtout l'augmentation d'intensité de l'allergie, déterminée par le vaccin (bien que nous n'ayons pas recherché cette hausse de l'allergie chez ce malade, nous la retrouvons dans 70 % de nos autres observations).

Ceci dit, il n'en est pas moins vrai que des faits comme celui qui vient d'être rapporté, ont du point de vue psychologique, un retentissement extrêmement fâcheux, et même si la vaccination par le B.C.G. ne peut en être rendue responsable, il n'en demeure pas moins que la concomitance possible d'une méningite tuberculeuse et d'une vaccination au B.C.G./S. doit nous inciter à une grande prudence, en matière de vaccination des tuberculeux patents ou ignorés.

V. REACTIONS BIOLOGIQUES

A) Allergie tuberculinique.

Nous avons exploré l'état allergique au moyen de cuti-réactions à la tuberculine, avant la vaccination et dans des délais variables après cette dernière :

Dans un grand nombre de cas, où elle fut interrogée précocément — 8 jours après l'application de B.C.G./S. — la sensibilité cutanée à la tuberculine fut trouvée accrue : 13 fois sur 18 dans notre statistique, soit dans près de 70 % des cas.

7 fois sur 8, elle demeurait nettement supérieure à son niveau initial, quand nous l'explorions un mois après la vaccination. Chez une malade porteuse d'un pyo-pneumothorax drainé, ayant une cuti-réaction à ++ avant B.C.G. la cuti-réaction s'avérait phlycténulaire un mois après B.C.G., elle avait même réactivé une ancienne cuti voisine. Cette malade cependant ne fit aucun incident d'ordre général ou focal à la suite de la vaccination.

Enfin, interrogées deux mois à deux mois et demi après l'acte vaccinal, les tuberculino-réactions avaient très souvent retrouvé leur intensité initiale ; l'allergie cutanée ne demeurait majorée par rapport à son état antérieur, que dans 8 cas, sur 31, soit dans 25 % des cas.

Ce sursaut de l'état allergique du moins dans sa traduction cutanée, entre 8 et 25 jours après l'inoculation vaccinale, a suggéré à nombre d'auteurs une interprétation possible des réactions de foyer déterminées par le B.C.G. chez certains malades. Ainsi, Radossavliévitch, Nègre et Bretey, voient dans le vaccin inoculé une source de tuberculine dont l'effet se prolonge. De fait, les accidents dus au B.C.G. rappellent fréquemment par leurs déterminations au niveau des séreuses les effets des injections de tuberculine. Mais pour séduisante

qu'elle soit, cette explication ne saurait satisfaire l'esprit : nous avons en effet constaté, comme Gernez-Rieux et ses collaborateurs, qu'il n'existe aucun rapport entre l'intensité de l'allergie cutanée, post-vaccinale, et l'importance des réactions locales, focales ou générales. Tels malades n'ont jamais présenté le moindre incident, dont la cuti-réaction était fortement positive, voire phlycténulaire après B.C.G. (certains d'entre eux, bien au contraire, ont paru tirer quelque bénéfice de la vaccination quant à l'état pondéral) ; tels autres dont l'allergie ne s'était nullement renforcée, ont eu une réaction importante, même néfaste, en face de l'inoculation vaccinale.

B) **Réactions hématologiques.**

Moins souvent que les auteurs lillois, bien que dans 65 % des cas, nous avons remarqué une augmentation de la leucocytose sanguine du 8e au 15e jour suivant la vaccination ; souvent cette ascension fut très marquée, atteignant 25 à 60 % du chiffre initial. C'est ainsi qu'elle passa de 5.300 à 8.600, de 9.600 à 12.500, de 7.500 à 10.800 chez certains de nos malades.

Moins concluante à cet égard nous apparaît la lecture comparative des formules leucocytaires avant et après vaccination. Elle ne nous a permis de noter une majoration du chiffre des monocytes que dans 40 % des cas, une diminution de ce chiffre apparaissant dans un nombre égal de cas.

C) **Réactions sérologiques.**

Nos recherches portent sur la vitesse de sédimentation des hématies, et la réaction de Vernes à la résorcine.

La vitesse de sédimentation des globules rouges mesurée au tube de Westergreen avant et après vaccination ne nous a pas non plus apporté de résultats édi-

fiants. Nous avons recherché son accélération, signalée comme fréquente par Radossavliévitch chez les sujets vaccinés par voie sous-cutanée, par Gernez-Rieux chez les malades inoculés au B.C.G./S. : or, nous n'avons constaté d'accélération de la vitesse de sédimentation horaire, étudiée du 8e au 15e jour après B.C.G. que trois fois sur 8. Et il s'agissait dans ces trois cas, d'augmentation très légère, comme en témoignent les chiffres suivants :

V.S. en 1 heure :

11 mm.	avant	B.C.G.	—	12 mm.,	11	jours	après
11 mm. 5	—	—	—	16 mm.,	9	—	—
2 mm.	—	—	—	3 mm.,	15	—	—

Rien de comparable on le voit à la très nette accélération constatée par les précédents auteurs, dans plus de la moitié de leurs observations.

Enfin, nous n'avons pu tirer parti des résultats fournis par la réaction de Vernes à la résorcine, dus à l'oligeance de M. le docteur Loufrani. Pratiquée à de fréquentes reprises chez 8 de nos malades, notamment le 10e jour, et le premier mois après vaccination, le degré photométrique ayant été initialement calculé avant B.C.G.elle nous a fourni des résultats trop variables pour qu'il puisse en être tiré une conclusion valable.

Ceci ne saurait surprendre, après que de nombreux auteurs aient démontré de longue date le peu d'intérêt des renseignements fournis par cette réaction de floculation, en matière de tuberculose.

VI — CONSTATATIONS BIOPSIQUES

Pratiquant la biopsie des scarifications cutanées à des intervalles s'échelonnant de trois jours à deux mois après la vaccination, nous avons pu suivre l'évolution histologique des lésions déterminées par l'inoculation du B.C.G.

Nos constatations concordent en tous point avec celles faites précédemment par Gernez-Rieux, Olof Forssman chez les bacillisés inoculés par scarifications et Radossavliévitch chez les sujets inoculés par la voie sous-cutanée ou intradermique, à cette différence près que les lésions observées à la suite du B.C.G./S. n'évoluent jamais vers la caséification. Ces constatations (Professeur agrégé Laffargue) peuvent se résumer ainsi :

Vers le 3e ou 4e jour, le derme apparaît très œdémateux avec quelques plaques hémorragiques, et plusieurs nodules histiolymphocytaires. Une réaction fibroblastique s'ébauche au sein du derme.

A la fin de la première semaine, l'aspect est pratiquement identique : chorion œdémateux et hémorragique, avec forte infiltration de cellules inflammatoires : histiocytes, lymphocytes et quelques polynucléaires.

Deux semaines après l'application de B.C.G./S. le derme apparaît de plus en plus infiltré par de nombreux éléments inflammatoires, histiocytaires et lymphocytaires, nodulaires sous-épithéliaux, gagnant la profondeur le long des gaines vasculaires et pileuses, atteignant ainsi l'hypoderme. Mais surtout, vers cette période, on note la présence de cellules épithélioïdes, et, commençant à se différencier parmi elles, de quelques cellules géantes.

Par la suite, cet aspect se précise et se confirme: après la troisième semaine et vers la fin du premier mois, des infiltrats inflammatoires de type tuberculoïde très denses se retrouvent dans le derme papillaire, fusant le

long des gaines vasculaires et sudoripares en profondeur. Par places se différencient des cellules épithélioïdes et des cellules géantes. Il n'y a jamais de caséification, mais l'aspect folliculaire tuberculoïde est très caractéristique.

Les lésions regressent ensuite peu à peu, et vers la fin du deuxième mois, la peau tend à retrouver son aspect normal : quelques infiltrats histiocytaires et lymphocytaires discrets persistent encore, le long des formations sébacées, et à la base de quelques papilles épithéliales.

Nous n'avons jamais, avec la technique de préparation des coupes utilisée, pu mettre en évidence, de bacilles acido-résistants dont Gernez-Rieux note la présence en petit nombre vers le 4e jour, en plus grand nombre vers le 15e jour, et de nouveau en nombre restreint, après le premier mois. La localisation élective autour des bacilles du processus inflammatoire, permet de conclure au caractère défensif des réactions histologiques, observées au sein de la couche dermique.

Il est à remarquer avec Gernez-Rieux, que ces modifications anatomo-pathologiques, provoquées par le B.C.G. au niveau des scarifications cutanées, sont analogues à celles habituellement décrites chez les sujets neufs, soumis à cette vaccination. Cette même constatation a été rapportée en 1946, par Olof Forssman étudiant par biopsie les lésions histologiques provoquées par le B.C.G./S. chez les bacillisés allergiques, et chez les non allergiques.

SYNTHÈSE DES RÉSULTATS
ESSAI DE PATHOGÉNIE
ET COMMENTAIRE

SYNTHESE DES RESULTATS

Essayons de reprendre ces différents chapitres dans une étude synthétique afin d'en dégager les faits les plus concrets. Nous confronterons du même coup nos résultats à ceux des travaux précédemment évoqués et tenterons après un essai de pathogénie, d'en tirer les conclusions.

Chez 31 malades, tuberculeux pulmonaires et pleuro-pulmonaires, soumis au cours de l'année écoulée, à la vaccination par le B.C.G./S. en une séance unique, selon la technique requise pour la vaccination préventive, nous avons constaté un certain nombre d'incidents, que nous rapportons présentement par ordre de gravité croissante.

1) **Des réactions locales** constantes et des **réactions régionales** extrêmement fréquentes, sont apparues précocément après la vaccination, constrastant avec l'éclosion plus tardive des réactions locales et éventuellement ganglionnaires provoquées par le B.C.G. chez les sujets neufs, non allergiques — fait désormais classique.

Pourtant, jamais dans notre statistique, non plus qu'entre les mains de Gernez-Rieux ni des auteurs qui en ont étudié les effets, le B.C.G. par scarifications n'a eu à ce point de vue d'inconvénient sérieux. Foley et Parrot à qui une très large expérience du B.C.G./S. dans le domaine de la prophylaxie de masse, confère une grande autorité, ne rapportent pas non plus d'incidents d'une quelconque gravité d'ordre local ou régional.

2) **Des réactions générales** de nature diverse, observées avec une relative fréquence, ont également suivi l'administration de B.C.G. au niveau des scarifications,

et dans bien des cas, leur origine vaccinale peut être établie avec une quasi certitude;

a) *Les réactions d'ordre thermique* viennent en tête dans l'ordre de fréquence. Nous les relevons dans 30 % de nos observations :

— Le plus souvent, modérées st surtout transitoires, elles n'ont pas entraîné de suites fâcheuses, bien qu'elles aient été parfois contemporaines de réactions focales.

Pareille constatation n'est pas faite pour nous étonner, après que bien des travaux consacrés à la question nous aient édifiés sur la fréquence de ces réactions fébriles. Radossavliévitch dans son important travail les relève dans près de 50 % des cas ; Coulaud lui-même, malgré ses conclusions optimistes en fait mention sans leur attacher grosse importance ; Gernez-Rieux les retrouve assez couramment ;

— Mais d'autres fois, apparues dès le lendemain de la vaccination elles se sont prolongées pendant toute la période d'observation, s'accompagnant d'autres manifestations générales de mauvais aloi, notamment anorexie tenace et amaigrissement progressif : elles évoquaient alors immanquablement une nouvelle poussée évolutive.

Ce fut le cas chez trois de nos malades, autrement dit dans 10 % de nos observations.

b) Dans le cadre des *manifestations des séreuses,* nous retrouvons à l'instar de Gernez-Rieux, chez un malade atteint de tuberculose pleuro-pulmonaire, un rhumatisme type Poncet, sérieux par l'impotence fonctionnelle transitoire qu'il provoque, et par sa nature récidivante.

3) Enfin, très polymorphes dans leurs aspects, variables quant à leur gravité, des **réactions de foyers**, dont l'origine vaccinale bien que probable ne peut être avancée qu'avec quelque réserve, se sont manifestées après la vaccination. Nous les mentionnons dans 6 observa-

tions sur un total de 31 malades, soit dans 20 % des cas.

Si quelques-unes d'entre elles n'ont pas eu d'inconvénients majeurs, certaines nous ont paru sévères.

— Chez un sujet porteur d'un pneumothorax thérapeutique abandonné avec poche gazeuse résiduelle en voie de résorption, une réaction pleurale avec fièvre passagère, point de côté, frottements, s'est dessinée durant quelques jours, mais n'a eu aucune suite fâcheuse ;

— Un de nos malades, atteint de tuberculose fibro-nodulaire a présenté peu après la vaccination, une hémoptysie de petite abondance, sans lendemain. Jamais jusque là, il n'avait craché de sang ;

— Chez un troisième sujet, atteint de lésions ulcéro-infiltrantes, parfaitement stabilisées, collabées par pneumathorax intra-pleural, sur le point d'être confié au chirurgien, pour extra-pleural complémentaire — son état général donnant toute satisfaction —, des hémoptysies répétées d'allure inquiétante ont émaillé les suites immédiates de la vaccination ; bien que non suivies d'extension lésionnelle, elles se sont soldées par un net déclin pondéral et un amoindrissement de l'état général, impossible à récupérer malgré la mise en œuvre intercurrente d'une cure d'antibiotiques ;

— Une ébauche de rechute laryngée s'est dessinée chez un tuberculeux pulmonaire, antérieurement atteint de laryngite bacillaire ulcéreuse : la guérison de cette localisation avait été vérifiée peu avant vaccination ;

— Ailleurs, nous avons noté une aggravation radiologique portant sur des lésions cavitaires qui doublèrent de volume en deux mois, chez un sujet parfaitement stabilisé avant l'acte vaccinal ;

— Enfin, chez un dernier malade atteint de lésions sévères, mais stabilisées au moment de l'inoculation du B.C.G., apyrétique et maintenant son poids au cours des semaines précédentes, une aggravation du tableau

symptomatique dans son ensemble fut observée (accentuation de la toux, de l'expectoration, réaction fébrile prolongée, légère extension radiologique) faisant penser à une poussée évolutive.

Si nous essayons en définitive de faire le bilan de toutes les réactions tant focales que générales, survenues à la suite de la vaccination au B.C.G./S. et qui se sont avérées nocives — quelqu'arbitraire que puisse paraître le groupement de manifestations aussi hétéroclites — nous retrouvons 6 fois dans une série de 31 observations des incidents fort indésirables et liés selon toute vraisemblance à l'inoculation de B.C.G.

Nous ne saurions omettre enfin, de rappeler cette coïncidence d'une méningite tuberculeuse probablement sans rapports avec la vaccination, et de cette dernière, et l'effet psychologique fâcheux dont pareille coïncidence grève la vaccination au B.C.G.

PATHOGENIE

Le caractère disparate de ces manifestations post-vaccinales de tous ordres, nous incite à aborder le problème de leur pathogénie.

Comment expliquer en effet, la génèse aussi précoce de réactions aussi diverses que ces phénomènes locaux, régionaux, thermiques, articulaires, pleuro-pulmonaires, laryngés — pour ne citer que les principaux —, à partir de l'inoculation dans le dermo-épiderme d'une dose relativement faible de corps bactériens avirulents.

Bien des auteurs qui avant nous ont étudié les effets de l'administration du B.C.G. à des tuberculeux se sont attelés au problème et nous trouvons mention de leurs conclusions dans la littérature médicale.

1° Nous ne reviendrons pas sur le mécanisme des réactions locales observées au siège des scarifications : chez les sujets dûment allergiques — et le contrôle tuberculinique nous avait permis de vérifier cet état chez tous nos malades —, le bacille bilié déposé sur les scarifications se comporte comme second occupant, et suscite en vertu du phénomène de Koch, une réaction défensive, dont nous trouvons la preuve histologique dans les constatations biopsiques ;

2° Quant aux autres manifestations, leur caractère, la précocité de leur éclosion, ne sont pas conciliables avec l'hypothèse d'une pénétration du bacille bilié dans l'économie. L'on sait d'ailleurs combien est hypothétique cette pénétration, chez les bacillisés allergiques : comme il résulte d'études minutieuses entreprises sur la destinée du bacille bilié inoculé sous la peau ou dans le derme des tuberculeux, le B.C.G. ne diffuse que rarement à partir du point d'inoculation. Il demeure canton-

né sur place en vertu de ce même phénomène de Koch, invoqué précédemment, pour être lysé ou phagocyté. Il semble bien que les recherches entreprises jusqu'à ce jour, n'aient pas permis de le retrouver au niveau de lésions viscérales préexistantes.

Les modifications hématologiques et sérologiques, invoquées par certains comme preuves de sa pénétration dans l'économie, encore qu'elles ne soient pas constantes, peuvent être liées à un tout autre processus, chez des porteurs de lésions aussi instables dans leur évolution.

L'on peut se demander en définitive si l'action à distance que le B.C.G. exerce chez les allergiques bacillisés est attribuable à la tuberculine qu'il est capable de produire sur place. Rappelons que beaucoup d'auteurs, notamment Radossavliévitch, comparent le B.C.G. inoculé à une source qui débite de la tuberculine.

C'est à l'effet de cette tuberculine, qu'on peut attribuer cette hausse brutale de l'état allergique constatée par tous les auteurs, et dans notre propre statistique, dans 70 % des cas, du 8e jour au 1er mois après l'administration du B.C.G.

C'est à l'effet de la tuberculine qu'on peut imputer les réactions générales d'ordre thermique, cutané, articulaire, fréquemment observées.

Enfin, selon la majorité des auteurs, c'est à ce même mécanisme que ressortissent les réactions de foyers, parfois constatées après l'inoculation vaccinale : l'on sait en effet l'action nocive exercée par la tuberculine, chez les tuberculeux, en provoquant vraisemblablement au niveau des foyers préexistants, la mobilisation de B.K. virulents.

Ainsi, le B.C.G. paraît-il assimilable dans ses effets à une injection de tuberculine : c'est à ce titre qu'il serait susceptible de déterminer chez les tuberculeux, des

accidents au niveau des séreuses (plèvre, péritoine, synoviales articulaires).

Mais quelque séduisante que paraisse cette explication, nous n'avons noté aucun parallélisme entre l'intensité de l'allergie cutanée tuberculinique post-vaccinale et l'importance des réactions générales ou focales observées.

COMMENTAIRES

Au terme de cette étude entreprise dans le but d'étudier l'innocuité où la nocivité du B.C.G. administré par scarifications cutanées chez les tuberculeux pleuro-pulmonaires nous ne pouvons nous empêcher d'évoquer les commentaires de Gernez-Rieux à l'issue de sa propre expérience : « *A la dose vaccinante normale le B.C.G./S. doit être proscrit chez les sujets porteurs de lésions bacillaires pleuro-pulmonaire* ».

Rappelons d'autre part dans quel esprit nous avions abordé ce travail : une vaccination de masse sans contrôle préalable de l'allergie tuberculinique ne comporte-t-elle pas de risques chez les tuberculeux latents où porteurs de lésions en sommeil ? Tel nous apparaissait le corollaire du problème primitivement envisagé.

Or, à considérer le bilan des réactions observées dans cette statistique, une réserve très circonspecte nous paraît de mise concernant l'innocuité du B.C.G. sans cutiréactions préalables.

Nous avons vu combien fréquemment surgissaient des incidents d'allure sérieuse d'ordre focal ou général après la vaccination — six fois sur 31 malades vaccinés soit dans 19 % des cas.

Remarquons par ailleurs que d'autres accidents, telle cette méningite tuberculeuse, pour n'être pas provoqués par la vaccination peuvent néanmoins par une coïncidence malheureuse apparaître concomitamment à elle.

En sorte que, nous référant à la proportion de réactions néfastes au cours de notre expérience personnelle, nous pouvons nous demander quelle serait l'importance des accidents au cours d'une expérience beaucoup plus vaste de l'ampleur de la vaccination de masse, parmi les tuberculeux ignorés inoculés au B.C.G./S., parce

que non préalablement testés à la tuberculine ; connaissant l'indice élevé de morbidité tuberculeuse parmi les populations indigènes rurales, on peut préjuger du nombre de bacillisés allergiques qui ne manqueraient pas d'être ainsi vaccinés. Certes Foley et Parrot conseillent-ils de s'abstenir chez les sujets débiles, malades ou dont l'état général semble déficient ; mais est-ce là un crible suffisant quand on sait le nombre de sujets qui, sous les extérieurs d'une santé assez bien conservée, sont atteints de lésions débutantes ?

Sans être catégorique dans un débat aussi ardu nous ne saurions que conclure sur une note d'extrême circonspection concernant la vaccination de masse sans tests préalables à la tuberculine.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

Nous avons étudié le comportement de 31 malades, atteints de tuberculose pulmonaire ou pleuro-pulmonaire évolutive vérifiée par les examens radiologiques et bactérioscopiques, après inoculation d'une dose unique de B.C.G./S., celle requise pour la vaccination préventive :

Ces malades ont été suivis deux à quatre mois du point de vue clinique, radiologique, bactériologique.

L'évolution de l'allergie tuberculinique a été contrôlée par des cuti-réactions répétées.

Des examens biologiques portant sur l'étude de la formule et numération leucocytaire, la vitesse de sédimentation des hématies, la réaction de VERNES à la résorcine, ont été effectués pour un certain nombre d'entre eux.

Enfin, des prélèvements biopsiques au niveau des scarifications cutanées, pratiqués à des intervalles réguliers, s'échelonnant de trois à soixante jours après la vaccination ont fait l'objet d'études histologiques systématiques.

Les résultats auxquels nous avons abouti sont les suivants :

1° *Des réactions locales* constantes au siège des scarifications et *des réactions régionales* extrêmement fréquentes (80 % des cas) se manifestant sous la forme d'hypertrophies ganglionnaires du territoire satellite ont suivi de très près la vaccination.

Chez les bacillisés allergiques, la précocité des réactions locales constraste avec l'évolution plus tardive de pareilles réactions chez les sujets neufs ; elle permet, pour reprendre les déductions du Professeur LA-

CROIX « *de reconnaître si un sujet non préalablement testé à la tuberculine est ou n'est pas allergique* ».

Mais l'étude histologique des prélèvements biopsiques nous révèle une évolution semblable — du moins à la dose vaccinante normale — à celle décrite chez les sujets neufs, non allergiques, vaccinés préventivement ;

2° chez les tuberculeux dûment allergiques, *l'allergie cutanée tuberculinique* accuse très fréquemment une nette recrudescence à la suite de la vaccination : sensiblement accrue du huitième au trentième jour après l'inoculation du B.C.G./S., et dans 70 % des cas, elle demeure majorée dans 25 % des cas par rapport à son état initial, encore deux mois à deux mois et demi après vaccination.

Une augmentation de la leucocytose sanguine sensible nous est apparue dans 65 % des cas. Mais nous ne saurions en tirer de conclusions valables chez des sujets aussi instables du point de vue hématologique que les tuberculeux pulmonaires.

Quant aux variations de la vitesse de sédimentation des hématies et du degré photométrique au Vernes-résorcine elles ne nous ont pas paru susceptibles de permettre des déductions intéressantes ;

3° Le B.C.G. administré aux tuberculeux pulmonaires par scarifications cutanées peut engendrer des *réactions* fâcheuses *d'ordre focal ou général,* nuisibles à l'évolution ultérieure des lésions.

Ces incidents ou accidents ne sauraient être mis en balance avec le bénéfice infime que certains malades ont paru tirer de la vaccination du point de vue pondéral.

Pour donner un ordre d'idée sur la fréquence de ces incidents rappelons les résultats globaux de notre statistique :

Chez 18 malades (60 % des cas) aucun événement fâcheux imputable à la vaccination n'est à mentionner durant le délai d'observation.

Par contre, chez 12 autres malades des incidents plus ou moins sérieux sont venus compliquer les suites de la vaccination, liés selon toute probabilité à cette dernière :

a) Certains bénins :

— Réactions fébriles modérées transitoires ;

— Hémoptysies légères sans lendemain.

b) D'autres ont pris une tournure plus sérieuse (19 % des cas) :

— Rhumatisme poly-articulaire inflammatoire type Poncet ;

— Hémoptysies répétées abondantes ;

— Rechute de lésions laryngées ;

— Aggravation radiologique de lésions pulmonaires ;

— Poussées évolutives plus ou moins sévères.

Enfin, nous avons observé chez un de nos malades la concomitance d'une méningite tuberculeuse non liée à la vaccination et de cette dernière.

Dans le déterminisme de tous ces incidents survenus après la vaccination il semble que l'on puisse retenir une hausse assez brusque de l'état allergique, retrouvée chez les trois-quarts de nos malades et due vraisemblablement à la tuberculine secrétée in-situ par le bacille bilié inoculé.

4° De nos observations nous pensons devoir conclure, qu'à la dose que nous avons utilisée, le B.C.G./S. doit être proscrit chez les sujets porteurs de lésions bacillaires pleuro-pulmonaires.

Nous ajouterons comme corollaire de ce jugement que de tels accidents risqueraient, s'ils survenaient chez des tuberculeux latents, vaccinés dans l'ignorance de leur comportement aux tests tuberculiniques d'être in-

justement portés au passif de cette méthode de prémunition anti-tuberculeuse et de nuire ainsi à sa diffusion.

Vue sous cet angle, la vaccination de masse sans tests tuberculiniques préalables nous paraît assez risquée et ne doit être envisagée qu'avec la plus grande circonspection.

BIBLIOGRAPHIE

ARNAUD (J.), CHEVALIER (Ph.). — *Echec de la vaccination cutanée curative par le B.C.G. chez le tuberculeux pulmonaire.* Bull. et mém. de la Soc. Méd. de Passy (Haute-Savoie), 9e année, n° 19, 1943, page 72.

BALANESCO (I.), VEBER (T.), GASPAR (I.). — *Administration du vaccin B.C.G. par voie buccale chez les adultes allergiques en bon état de santé et chez les tuberculeux pulmonaires. Etude clinique et radiologique.* Revue de la Tuberc., t. I., nov. 1935, page 1.024.

BALTEANU (I.), TOMA (A.). — *Le vaccin B.C.G. dans le traitement de la tuberculose pulmonaire évolutive.* — Premier Congrès Intern. du B.C.G., 1948, page 62.

BALTEANU (I), TOMA (A.), GARAGULI (Ana). — *Essai de vaccination préventive et curative du cobaye à l'aide du vaccin B.C.G. administré par voie digestive.* C. R. Société de Biologie, t. CXVIII, page 1.461.

BALTEANU (I.), TOMA (A.), GARAGULI (Ana). — *Essai de vaccination du cobaye par le B.C.G. Le B.C.G. utilisé comme moyen curatif dans la tuberculose du cobaye.* Ann. Inst. Pasteur, t. 56, 1932, page 152.

BOE (J.). — *La vaccination par le B.C.G. peut-elle amener une diminution passagère de la résistance de l'individu.* Nordisk médicin., 39, 31, 30, juillet 1948, page 1.411-1.415.

BOQUET (Mme M.) — *Action des injections intra-pleurales de B.C.G. sur l'évolution de la tuberculose pulmonaire cavitaire.* Premier Congrès Intern. B.C.G., page 64.

BRETEY (J.). — *Les modifications anatomo pathologiques provoquées par le B.C.G. au niveau des scarifications cutanées.* Ann. de l'Inst. Pasteur, 68, sept.-oct. 1942, page 452 à 456.

BURNAND. — *Réserves sur le B.C.G.* Médec. et Hygiène, 15-1-1950.

COMITÉ D'EXPERTS DE LA TUBERCULOSE. — *Vaccination au B.C.G. sans application préalable de la réaction à la tuberculine.* Organisation Mondiale de la Santé. WHO-TBC-3, page 9. Séance du 11-10-1948.

Corre (Mlle L.). — *Réactions locales produites par le B.C.G. inoculé par scarification cutanée chez les malades tuberculeux.* Soc. Franç. de Microbiologie. 1er mars 1945, in. Ann. de l'Inst. Pasteur t. LXXII, 1946, page 441.

Coulaud (E.). — *Injections sous-cutanées de vaccin B.C.G. chez les tuberculeux traités et guéris par le pneumothorax bilatéral.* Bull. Acad. Méd., t. CV, 1931, page 703.

Coulaud (E.). — *Deux observations de cavernes guéries par application sur scarifications cutanées de bacilles morts et de B.C.G.* Revue de la Tuberculose, t. 9, 1944-1945, page 241.

Coulaud (E.), Lécuyer (Mlle G.). — *Essai de traitement des lésions tuberculeuses pulmonaires par application de bacilles morts sur les scarifications cutanées.* Rev. de la Tuberculose, t. 5, 1939-1940, page 1.234.

Courcoux (A.), Duret (M.). — *La vaccination de l'adolescent et de l'adulte par le B.C.G.* Premier Congrès International du B.C.G., page 71.

Courcoux (A.), Guerin (C.). — *La question du B.C.G.* La Semaine des Hôpitaux de Paris, mars 1944, page 81 à 85.

Courcoux (A.), Boulanger (P.), Macloue (AC.). — *Le B.C.G. par scarification cutanée.* Soc. de Path. comp., 8 fév. 1944, in : La Presse Méd., n° 16, 11 nov. 1944, page 252.

Finzi-Vecchi. — *Oral vaccine thérapy of pulmonary tuberculosis. Méd. Internaz.* 55 (187-189), juillet-août 1947.

Foley (H.), Parrot. — *Vaccination anti-tuberculeuse « en masse » sans cuti-réaction préalable.* Bull. Soc. Path. Exot., 28. 10 déc. 1935, page 894 à 896. Arch. Inst. Pasteur d'Algérie, 14, I, mars 1936 (6-8).

Foley (H.), Parrot (L.). — *Sur un essai de prémunition antituberculeuse collective par scarification cutanée de B.C.G.* Bull. de l'Acad. de Méd., n° 21, 22, 23. Séances des 11, 18 et 25 juin 1940.

Foley (H.), Parrot (L.). — *Observations nouvelles sur la prémunition anti-tuberculeuse collective par la méthode de S.-R. Rosenthal.* Arch. Inst. Pasteur d'Algérie, n° 19, 4 déc. 1941, page 426-430.

Foley (H.), Parrot (L.). — *Prémunition anti-tuberculeuse par scarification cutanée (méthode de Rosenthal).* Bull. Hyg., 18 : 459, juin 1943..

Foley (H.), Parrot (L.). — *L'infection tuberculeuse et la vaccination par B.C.G./S. chez les indigènes d'Algérie.* Arch. Inst. Pasteur d'Algérie, n° 21, page 233-254, déc. 1943.

Foley (H.), Parrot (L.). — *La pratique de la prémunition antituberculeuse par le vaccin B.C.G. en milieu rural Algérien.* Cah. Méd. de l'Union Franç., n° 19, avril 1948.

Forssman (Olof). — *Somes notes on the value of the percutanéous B.C.G. vaccination méthod.* Acta Tuberculosea Scandinavica. XX. 1946, page 123.

Frappier (A.), Denis (J.). — *La résistance anti-tuberculeuse du cobaye vacciné au moyen du B.C.G. par des piqûres superficielles et multiples de la peau (méthode de S.-R. Rosenthal).* Rev. et Ann. de Biol., IV, 45, page 334.

Frappier (A.), Guy (R.). — *L'allergie infra-tuberculinique : sa recherche au moyen d'une cuti-réaction au B.C.G.* Premier Congrès International du B.C.G., page 108.

Genevrier (J.), Maclouf (A.-C.), Moine (M.). — *Les indications du B.C.G. varient avec l'évolution de l'index tuberculinique ; critiques des indications abusives.* Premier Congrès International du B.C.G., page 246-249.

Gernez-Rieux (Ch.), Breton, Houcke, Méreau, Sévin. — *Réactions cliniques, hématologiques, sérologiques et histologiques observées chez les tuberculeux à la suite de scarifications cutanées au B.C.G.* Soc. d'Etudes Scient. sur la Tuberc. Sce du 14 juin 1947 : in : Revue de la Tub., t. II, n° 9-10, 1947, page 727-733.

Gomez (Fernando). — *Sur les effets des inoculations sous-cutanées de B.C.G. chez les malades tuberculeux.* Revue de la Tub., t. XI, 1930, page 30.

Guibeault (A.), Bernier (A.), Bertrand (A.), Mansfau (G.). — *Tuberculose généralisée chez un nouveau-né de 20 jours. Tuberculose transplacentaire, vaccin. par le B.C.G.* Union Méd. du Canada, 68, 610-613, juin 1939.

GLIKSMAN. — *Le B.C.G. et les nouveaux médicaments anti-tuberculeux.* Revue Méd. du Moyen Orient, n° 5, page 209-213, 1946.

HAVAS (A.). — *Sur les résultats de l'expérience obtenue au cours de l'organisation des vaccinations en masse par le B.C.G. en Hongrie.* Premier Congrès Internationale du B.C.G., page 263.

KOSTIK-YOKSIK (Mme S.-A.). — *Essai de traitement de la tuberculose pulmonaire par le B.C.G.* Ann. de l'Inst. Pasteur de Paris, t. 46, 1932, page 178.

LACROIX (A.). — *A propos du B.C.G.* Cahiers Méd. de l'Union Française, n° 24, nov. 1948, page 702-709.

LACROIX (A.). — *Le B.C.G. dans la pratique médicale.* Cah. Méd. de l'Union Française, n° 22, fiche thér. n° 19 ; juillet-sept. 1948.

LACROIX (A.), ANTOINE (R.), NICOL. — *Les réactions cutanées à la Tuberculose. Le projet de loi du 8-4-1949. Le projet de campagne de vaccination B.C.G. de « masse » en Algérie.* Cah Méd. de l'Union Française, n° 31, 1949, page 449.

LACROIX (A.), ANTOINE (R.). — *Observations faites sur la similitude d'aspect de la cuti-réaction à la tuberculine et de la cuti-réaction au B.C.G.* Premier Congrès International du B.C.G., section IV, page 274-276.

LEVITAN (J.), LOKHOFF. — *Etude anatomo-pathologique des lésions produites chez les cobayes tuberculeux traités par le B.C.G.* Ann. de l'Inst. Pasteur, tome XLVII, 1931, page 484.

LEVITAN (J.), LOKHOFF (D.), KOSMODEMIANSKI (V.). — *De l'influence des injections de B.C.G. sur les animaux infectés de tuberculose virulente.* Ann. Inst. Pasteur, t. XLV, 1930, page 740.

LÉVI-VALENSI (A.). — *La vaccination préventive de la tuberculose par le B.C.G.* Algérie Méd., n° 9, 1949, page 353-364.

LÉVI-VALENSI (A.), BOMPART. — *La campagne de vaccination anti-tuberculeuse préventive par le B.C.G. en Algérie.*

MACLOUF (A.-C.). — *Les indications du B.C.G.* Soc. de Path. comp., 14 nov. 1944. Presse Méd. n° 16, 1945, page 207.

MAENDL (H.), LICHTWITZ. — *Unsere Erfahrungen von Calmette' Schen Tuberkelbazillen.* Méd. Klin, t. II, 1928, page 1.270.

NAVARRO-GUTIERREZ (R.). — *Intervention au Premier Congrès International du B.C.G.* In : Premier Congrès International. B.C.G., page 293.

NEDELKOVITCH (Y.). — *L'application du B.C.G. aux tuberculeux par injections intra-dermiques fractionnées et simultanées.* Premier Congrès International. B.C.G., page 291.

NÈGRE (L.), BRETEY (J.). — *Le B.C.G. risque-t-il d'être nocif pour les sujets déjà infectés.* Rev. de la Tuberc. t. X, n° 11-12, 1946, page 695-703.

NÈGRE (L.), BRETEY (J.). — *Influence du B.C.G. administré par scarifications cutanées sur l'évolution de la tuberculose du cobaye.* C. R. de la Sté de Biol., t. 137, 1943, page 633. Ann. de l'Inst. Pasteur, t. 71, 1945, page 161.

NÈGRE (L.), BRETEY (J.). — *Vaccination par le B.C.G. par scarifications cutanées.* Masson et Comp., Editeurs, Paris. 1947.

NÈGRE (L.), VALTIS (J.). — *Contribution à l'étude expérimentale du bacille bilié de Calmette et Guérin.* Ann. de l'Inst. Pasteur, t. XLIX, 1932, page 595.

PRAT, FLOTTES, GANDIN, GARNIER. — *B.C.G. par scarifications cutanées chez les enfants déficients.* Sté de Pédiatrie de Paris. Séance du 21 mai 1946, in : Arch. Franç. de Pédiatrie, t. III, n° 4, 1946, page 349-351.

PREMIER CONGRÈS INTERNATIONAL DU B.C.G. — 18-23 juin 1948, Institut Pasteur de Paris.

RADOSSAVLIÉVITCH, STANOYEVITCH (Mme), KOSTIK-YOKSIK (Mme), RANKOVITCH, NÉDELKOVITCH. — *Vaccination préventive et essais de traitement de la tuberculose par le B.C.G.* — Ann. Inst. Pasteur, t. XLVI, 1931, page 178.

RIVET. — *Tuberculose et vaccination par le B.C.G.* Presse Médicale, n° 56, 1949, page 779.

ROSENTHAL (Sol Roy). — *La vaccination au B.C.G. par la méthode des piqûres superficielles multiples.* Soc. d'Et. Scient. sur la Tuberc. Sce du 13-5-1939. Revue de la Tuberc., t. V, n° 7, juillet 1939, page 81.

ROUDINESCO (Mme), JUPEAU. — *Accidents probablement dus à une vaccination au B.C.G. par scarification.* Bull. des Mém. de la Sté Méd. des Hôp. de Paris, nos 15. 16-17, 1946, Sce du 3 mai 1946, page 245-247.

SARROUY (Ch.). — *Intervention au Premier Congrès International du B.C.G. In* : Premier Congrès International du B.C.G., section IV, page 276.

SERGENT (Ed.). — *La méthode de Foley-Parrot pour la vaccination anti-tuberculeuse outre-mer.* Arch. Inst. Pasteur d'Algérie, t. XXVII, n° 1, mars 1949.

SORGO (Joseph). — *Uber die Behandlung der Lungentuberkulose, durch intrakutane Einverleibung der Calmette' Schen Tuberkelbazillen (Stamen B.C.G.).* Méd. Klinik, 1927, n° 34, page 1.292.

URIOSTE (R. de). — *Trial of curative vaccination with intracutanéous injection of vaccine.* Médicina. Madrid. pt. I, 15, 147-150.

WEIL HALLE. — *Tuberculose et vaccination.* Semaine des Hôp., n° 9, 1946, page 359-365.

WILSON. — *British Méd. Journal.* In : Sem. Hôp. Paris, n° 19, 1948, page 621.

USTVEDT (H.-J.). — *Diagnostic B.C.G. Test.* Premier Congrès International B.C.G., section II, page 141.

TABLE DES MATIERES

Préambule 21

Historique 25

Recherches personnelles 33

Technique de la vaccination 35

Les malades vaccinés 35

Etude critique des réactions observées 37

I. - Réactions locales 39

II. - » régionales 41

III. - » focales 42

IV. - » générales 48

A) Réactions thermiques 48

B) Fluctuations de la courbe pondérale 50

C) Manifestations cutanées 52

D) » articulaires 53

E) Observation d'une méningite tuberculeuse concomitante à la vaccination 54

V. - Réactions biologiques 58

A) Allergie tuberculinique 58

B) Réactions hématologiques 59

C) Réactions sérologiques 59

VI. - Constatations biopsiques 61

Synthèse des résultats 65

Essai de pathogénie 69

Commentaires 73

Conclusions 77

Bibliographie 81

Vu : *Le Président de Thèse,*

Ch. SARROUY

Vu : *Le Doyen,*

Ch. SARROUY

Vu et permis d'imprimer :

le Recteur,

GAU.

IMPRIMERIE MODERNE
2, Boulevard Laferrière, 2
o o o ALGER o o o